

Espacenet

Bibliographic data: EP 0240906 (A2)

Continuous pelleting-process.

Publication date: 1987-10-14

Inventor(s): KLIMESCH ROGER GUENTHER DR; BLECKMANN GERHARD; FARWERCK KARL-PETER; GOERTZ HANS-HELMUT DR; SCHLEMMER LOTHAR *

Applicant(s): BASF AG [DE] *

Classification:

- international: **A61H39/00; A61J3/10; A61K9/20; A61K9/22; A61K9/26; B29B9/06; B30B11/16; B30B11/24;** (IPC1-7): A61J3/10
- European: A61J3/10; A61K9/20P; B29B9/06

Application number: EP19870104731 19870331

Priority number (s): DE19863612211 19860411

Also published as:

- EP 0240906 (A3)
- EP 0240906 (B1)
- YU 59087 (A)
- US 4880585 (A)
- PT 84660 (A)
- more

Cited documents: FR507444 (A) US4411161 (A) DE1766546 (A1) [View all](#)

Abstract of EP 0240906 (A2)

Kontinuierliches Verfahren zum Tablettieren von extrudierbaren pharmazeutischen Mischungen, wobei man die Mischung extrudiert und den noch verformbaren Strang zwischen zwei gegenläufig angetriebenen Walzen mit einander gegenüberliegenden Vertiefungen im Walzenmantel, deren Ausführung die Tablettenform bestimmt, verpresst.

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11

Veröffentlichungsnummer:

0 240 906
A2

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21

Anmeldenummer: **87104731.2**

51

Int. Cl.³: **A 61 J 3/10**

22

Anmeldetag: **31.03.87**

30

Priorität: **11.04.86 DE 3612211**

43

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.10.87 Patentblatt 87/42

84

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI NL SE

71

Anmelder: **BASF Aktiengesellschaft**
Carl-Bosch-Strasse 38
D-6700 Ludwigshafen(DE)

72

Erfinder: **Klimesch, Roger Guenther, Dr.**
Georg-Froebe-Strasse 43
D-6146 Alsbach/Haehnlein(DE)

72

Erfinder: **Bleckmann, Gerhard**
Giselherstrasse 9
D-6840 Lampertheim(DE)

72

Erfinder: **Farwerck, Karl-Peter**
Enzingerstrasse 32
D-65220 Worms 21(DE)

72

Erfinder: **Goertz, Hans-Helmut, Dr.**
Am Wurmberg 11
D-6713 Freinsheim(DE)

72

Erfinder: **Schlemmer, Lothar**
Duisbergstrasse 1 a
B-6701 Maxdorf 2(DE)

54

Kontinuierliches Verfahren zum Tablettieren.

57

Kontinuierliches Verfahren zum Tablettieren von extrudierbaren pharmazeutischen Mischungen, wobei man die Mischung extrudiert und den nach verformbaren Strang zwischen zwei gegenläufig angetriebenen Walzen mit einander gegenüberliegenden Vertiefungen im Walzenmantel, deren Ausformung die Tablettenform bestimmt, verpreßt.

EP 0 240 906 A2

Kontinuierliches Verfahren zum Tablettieren

Beschreibung

- 5 Die Erfindung betrifft ein einfaches, kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von Tabletten.

Die üblichen Tablettiermaschinen arbeiten im Taktverfahren mit Stempel und Matrize. Das Verfahren erfordert intensiv vorgemischte Tablettiermassen

- 10 und ist daher insgesamt mehrstufig und aufwendig.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ein einfaches, kontinuierliches Verfahren zum Tablettieren zu entwickeln. Die Lösung dieser Aufgabe besteht in einem kontinuierlichen Verfahren zum Tablettieren von

- 15 extrudierbaren pharmazeutischen Mischungen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Mischung extrudiert und den noch verformbaren Strang zwischen zwei gegenläufig angetriebenen Walzen mit einander gegenüberliegenden Vertiefungen im Walzenmantel, deren Ausführung die Tablettenform bestimmt, verpreßt. Falls halbkugelförmige oder andere
- 20 Tabletten mit einer ebenen Seite hergestellt werden sollen, läßt man den einen Walzenmantel glatt.

Wenn auch Fälle denkbar sind, in denen ein Vormischen zweckmäßig ist, so daß ein einfacher Extruder genügt, so ist es doch in der Regel wesentlich

- 25 vorteilhafter, wenn der Extruder in üblicher Weise als ein- oder mehrwelliger Mischextruder gestaltet ist, so daß ein Vormischen nicht erforderlich ist. Der Mischextruder (1) kann mehrere Einfüllstutzen (2), gegebenenfalls für die getrennte Zugabe von festen und flüssigen Mischungsbestandteilen, sowie einen Rohrstutzen zur Inertbegasung (in der
- 30 Regel Stickstoff) und/oder Entgasung besitzen. Zur Erhöhung des Durchsatzes kann der Extruder mehr als eine Düse (3) haben.

Um einen sicheren Transport des extrudierten Stranges zu gewährleisten und sein Abreißen hinter der Düse zu vermeiden, extrudiert man zweckmäßig

- 35 schräg nach unten. Der jeweils zweckmäßigste Winkel hängt von den Produkteigenschaften und der Fahrweise (z.B. Extrusionstemperatur und -geschwindigkeit) ab.

Die Formgebung schließt sich unmittelbar an den Extrusionsvorgang an. Man

40 führt den noch plastischen extrudierten Strang, gegebenenfalls mit Hilfe einer geeigneten Führungsrinne, durch ein Walzenpaar (4), wobei die Mäntel der beiden Walzen einander gegenüberliegende Vertiefungen (5) besitzen, die an der Berührungslinie paarweise die Tablettenform bilden.

In einer bevorzugten Ausführungsform, insbesondere für klebrige Massen, die mehr oder weniger stark an der Formwand (Vertiefungen 5) haften, sind die Vertiefungen durch einen offenen Kanal miteinander verbunden, so daß die geformten Tabletten (8) über einen kurzen Steg (Sollbruchstelle) (7) miteinander verbunden bleiben. Es entstehen auf diese Weise je nach Flexibilität des Materials perlenkettenartige oder starre Gebilde, die mehrere Tabletten enthalten.

Die perlenkettenartigen Gebilde können aufgewickelt und mit Hilfe relativ einfacher Maschinen rationell verpackt werden. Die starren Gebilde können auf eine gewünschte Länge oder in Einzeltabletten zerbrochen werden.

Wenn die Adhäsion der gebildeten Tabletten an den Formwänden (den Vertiefungen in den Walzenmänteln) gering genug ist, daß auch einzelne (nicht über Stege verbundene) Tabletten nicht kleben bleiben, sondern aus den Vertiefungen frei herausfallen, kann auf die erwähnten Verbindungsstege verzichtet werden. Längliche Vertiefungen (für Oblongtabletten oder Zäpfchen) werden dann vorteilhaft parallel zur Längsachse der Walze angeordnet.

Im allgemeinen genügt für die Walzen die natürliche Luftkühlung. In besonderen Fällen kann es vorteilhaft sein, sie zusätzlich zu kühlen oder auch zu heizen. Für solche Fälle sollten die Walzen zweckmäßig temperierbar sein, d.h. eine der üblichen Konstruktionen zum Durchleiten eines flüssigen Kühl- oder Heizmediums besitzen.

Falls der Extruder mehr als eine Düse hat, gehört natürlich zu jeder Düse eine auf jedem Walzenumfang in einer Ebene senkrecht zur Achse umlaufende Reihe von formgebenden Vertiefungen (5).

Das erfindungsgemäße Verfahren ist das erste kontinuierliche Verfahren zum Tablettieren von pharmazeutischen Mischungen. Es ist nicht nur einfacher, effektiver und damit wirtschaftlicher als die übliche Herstellung über die bekannten Tablettiermaschinen, sondern hat weitere wesentliche Vorteile:

1. freiere Gestaltung der Tablettenform (z.B. sphärisch);
2. die Verarbeitung von klebrigem und/oder hochviskosem Material, das sich auf den üblichen Tablettiermaschinen nicht oder nur unter großen Schwierigkeiten verarbeiten läßt, ist möglich, weil das Gewicht der zusammenhängenden Tabletten die Adhäsionskraft zwischen Tablette und Formhälfte zu überwinden vermag.

Extrudierbare pharmazeutische Mischungen sind Mischungen mindestens eines pharmazeutischen Wirkstoffes mit mindestens einem für die Herstellung pharmazeutischer Tabletten üblichen Hilfsstoff, die entweder durch Anteigen mit z.B. Wasser in der Wärme (mindestens 70°C) oder durch
5 Schmelzen oder Erweichen mindestens einer Komponente teigig und daher extrudierbar sind. Das sind insbesondere Mischungen, die pharmakologisch akzeptable Polymere enthalten (wobei die Glasübergangstemperatur der Mischung unter der Zersetzungstemperatur aller Mischungskomponenten liegt), beispielsweise Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon
10 (NVP) und Vinylacetat, Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Ethylen/Vinylacetat-Copolymerisate, Polyhydroxyethylmethacrylat, Copolymerisate von Methylmethacrylat und Acrylsäure, Celluloseester, Celluloseether, Polyethylenglykol, Polyethylen. Die K-Werte (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13
15 (1932), Seiten 58 bis 64 und 71 und 74) der Polymeren liegen im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70, insbesondere 12 bis 35, für PVP vorzugsweise bei 12 bis 35, insbesondere bei 12 bis 17.

Das polymere Bindemittel muß in der Gesamtmischung aller Komponenten im
20 Bereich von 50 bis 180, vorzugsweise 60 bis 130°C erweichen oder schmelzen, so daß die Masse extrudierbar ist. Die Glasübergangstemperatur der Mischung muß also auf jeden Fall unter 180, vorzugsweise unter 130°C liegen. Erforderlichenfalls wird sie durch übliche pharmakologisch akzeptable weichmachende Hilfsstoffe wie langkettige Alkohole,
25 Ethylenglykol, Propylenglykol, Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Butandiole, Pentanole, Hexanole, Polyethylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z.B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoessäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester (z.B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester,
30 Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester) oder Fettsäureester herabgesetzt.

Bevorzugt werden NPV-Polymerisate, die in Mischung mit dem Wirkstoff und ggf. üblichen galenischen Hilfsstoffen mit oder vorzugsweise ohne
35 weichmachende Zusätze im gewünschten Temperaturbereich schmelzen oder erweichen. Das Schmelzen oder Erweichen unterhalb einer bestimmten Temperatur ist gegebenenfalls erforderlich im Hinblick auf eine mögliche thermische und/oder oxidative Schädigung nicht nur des Wirkstoffs, sondern auch des NVP-Polymerisates. Dieses könnte beim Extrudieren vergilben,
40 weshalb die Extrusion von NPV-Polymerisaten bisher nicht üblich ist. Die Gefahr ist jedoch gering bei Extrusionstemperaturen unter 180°C, vor allem unter 130°C, wenn das Polymerisat nicht in wäßriger Lösung mit Wasserstoffperoxid als Starter hergestellt wurde, sondern in einem organischen Lösungsmittel, oder aber in Wasser mit einem organischen

Peroxid als Starter, etwa nach dem Verfahren gemäß der deutschen Patentanmeldung P 36 42 633.4 oder nach dem Verfahren von US 4 520 179 und 4 520 180.

- 5 Falls der K-Wert über 17, insbesondere über 30 oder gar 40 (bis maximal 70) liegt und keine stark weichmachende Komponente zugegen ist, kommen als NVP-Polymerisate nur solche mit einer Glastemperatur T_g unter 120, vorzugsweise unter 100°C in Betracht, oder das NVP-Polymerisat (einschließlich Homopolymer) darf nicht in Wasser mit H_2O_2 als Starter
10 hergestellt worden sein. Dabei würden nämlich Polymer-Endgruppen entstehen, die bei höherer Temperatur zur Vergilbung führen.

- Das NVP-Polymerisat kann über die Art und Menge an Comonomeren je nach Anwendungszweck so stark oder so schwach hydrophil eingestellt werden, daß
15 sich die daraus hergestellten Tabletten im Mund (Buccaltablette) oder im Magen oder auch erst im Darm (rasch oder verzögert) auflösen oder so quellen, daß sie den Wirkstoff freigeben. Sie sind dann ausreichend quellbar, wenn sie bei Lagerung bei 90 % relativer Luftfeuchtigkeit mehr als 10 Gew.% Wasser aufnehmen. Falls es bei carboxylgruppenhaltigen
20 Bindemitteln erwünscht ist, daß sie erst im alkalischen Milieu des Darms den Wirkstoff freigeben, gilt die obige Angabe der Wasseraufnahme nur für die neutralisierte Form (Salzform) des Polymeren (in der die Protonen der Carboxylgruppen ganz oder teilweise durch Ammonium-, Natrium- oder Kaliumionen ersetzt sind).

- 25 Als Comonomer zum NVP kommen in Betracht: ungesättigte Carbonsäuren, z.B. Methacrylsäure, Crotonsäure, Maleinsäure, Itaconsäure, sowie deren Ester mit Alkoholen mit 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, ferner Hydroxyethyl- oder Hydroxypropylacrylat und -methacrylat, (Meth)acrylamid,
30 die Anhydride und Halbester der Maleinsäure- und Itaconsäure (wobei der Halbester vorzugsweise erst nach der Polymerisation gebildet wird), N-Vinylcaprolactam und Vinylpropionat. Bevorzugte Comonomere sind Acrylsäure und insbesondere Vinylacetat. Es werden daher NVP-Polymerisate bevorzugt, die entweder nur NVP oder Vinylacetat als einziges Comonomeres
35 einpolymerisiert enthalten. Vinylacetat und Vinylpropionat können nach der Polymerisation ganz oder teilweise verseift sein.

- Übliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu 100 Gew.%, bezogen auf das Polymerisat, betragen kann, sind z.B. Streckmittel wie
40 Silikate oder Kieselerde, Stearinsäure oder deren Salze mit z.B. Magnesium oder Kalzium, Methylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinyl-

alkohol, ferner Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe (vgl. z.B. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).

- 5 Falls gewünscht, kann die erfindungsgemäß hergestellte Tablette auch mit einem üblichen Überzug zur Verbesserung des Aussehens und/oder des Geschmacks (Dragee) oder zwecks zusätzlicher Verzögerung der Wirkstofffreigabe versehen werden. Für oral einzunehmende Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung kann es günstig sein, wenn man die
- 10 Tablette nach einer der bekannten Techniken in geschlossenzellig poröser Form herstellt, damit sie im Magen aufschwimmt und dadurch länger dort verweilt. Ferner können nach dem erfindungsgemäßen Verfahren sehr kleine Tabletten hergestellt werden, die mit Vorteil anstelle herkömmlicher Granulate in Kapseln abgefüllt werden. Der Begriff "Tablette" im Sinne der
- 15 Erfindung ist weder an eine bestimmte Form noch an die perorale Anwendung gebunden. Er schließt vielmehr auch (nicht bei Körpertemperatur schmelzende) Zäpfchen zur rektalen Anwendung ein.

- Unter pharmazeutischen Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle
- 20 Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Dosisseinheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige
- 25 Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 95, vorzugsweise von 20 bis 80, insbesondere 30 bis 70 Gew.% liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine.

30

Die in den Beispielen genannten Teile und Prozente beziehen sich auf das Gewicht.

Beispiel 1

35

- 45 Teile eines Copolymerisats vom K-Wert 30 aus 60 Gew.% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.% Vinylacetat, 5 Teile Stearylalkohol und 50 Teile Theophyllin wurden in einem Doppelschneckenextruder vermischt und extrudiert. Die Temperatur des sechs Schüsse enthaltenden Extrudermantels betrug 30, 60,
- 40 60, 60, 60 und 60°C; die Düse wurde auf 100°C aufgeheizt. Der hierbei erhaltene Strang wurde direkt mit dem in den Ansprüchen 2 und 3 beschriebenen Gerät zu Oblongtabletten verpreßt. Es entstanden starre Tablettenstränge, die sehr leicht in die einzelnen Tabletten zerbrachen.

Die so erhaltenen Tabletten waren gegen mechanische Einflüsse stabil und zeigten keinen Abrieb beim Transport und Verpacken.

Beispiel 2

5

50 Teile des Copolymerisats von Beispiel 1 und 50 Teile Theophyllin wurden in einem Doppelschneckenextruder vermischt und extrudiert. Abweichend von Beispiel 1 wurde die Temperatur der Schüsse auf 30, 60, 60, 60, 90 und 120°C eingestellt. Die Düse hatte ebenfalls eine Temperatur von 120°C. Der

10 erhaltene Strang wurde analog zu Beispiel 1 mit dem in den Ansprüchen 2 und 3 beschriebenen Gerät zu Oblongtabletten verpreßt. Auch diese analog Beispiel 1 erhaltenen Tabletten waren gegen mechanische Einflüsse stabil.

Beispiel 3

15

47,5 Teile eines Copolymerisats vom K-Wert 30 aus 60 Gew.% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.% Vinylacetat, 2,5 Teile vernetztes PVP als Tabletten Sprengmittel und 50 Teile Theophyllin wurden in einem Doppelschneckenextruder vermischt und extrudiert. Die Temperatur der fünf

20 Schüsse betrug jeweils 120°C, die Düse hatte eine Temperatur von 130°C. Der noch plastische Strang wurde wie bei Beispiel 1 zu Oblongtabletten verpreßt. Die Tabletten waren stabil gegen mechanische Einflüsse.

Beispiel 4

25

50 Teile eines Copolymerisats vom K-Wert 52 aus 30 Gew.% N-Vinylpyrrolidon und 70 Gew.% Vinylacetat und 50 Teile Theophyllin wurden in einem Doppelschneckenextruder gemischt und extrudiert. Die Temperatur der fünf Schüsse betrug 30, 60, 100, 100 und 120°C. Die Düse wurde ebenfalls auf

30 120°C aufgeheizt. Der noch plastische Strang wurde wie bei Beispiel 1 zu mechanisch stabilen Oblongtabletten verpreßt.

Beispiele 5 bis 8

35 Eine Mischung von 50 Gew.% eines N-Vinylpyrrolidon-Homopolymeren (PVP) von dem jeweils in der Tabelle angegebenen K-Wert und 50 Gew.% Theophyllin wurden in einem Einwellen-Extruder bei der jeweils in der Tabelle angegebenen Temperatur aufgeschmolzen, extrudiert und wie bei Beispiel 1 zu Tabletten verformt.

40

		T [°C]						
Beispiel	K-Wert	1.	2.	3.	4.	5.	Düse	
Schuß								
5	5	12	115	125	135	135	135	145
	6	17	125	125	135	145	145	155
	7	25	145	155	165	175	175	175
	8	30	150	160	160	170	180	180
	8a	60	150	160	160	170	180	180

10

Beispiel 9

40 Teile eines Copolymerisats aus 60 Gew.% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.%
 15 Vinylacetat vom K-Wert 30, 10 Teile Polyhydroxyethylmethacrylat und
 50 Teile Theophyllin wurden analog zu Beispiel 1 zu mechanisch stabilen
 Tabletten verarbeitet. Temperatur der Schüsse: 70, 80, 80, 80, 80°C. Düse:
 90°C.

20 Beispiel 10

50 Teile eines handelsüblichen, zu 80 % verseiften Polyvinylacetats und
 50 Teile Theophyllin wurden analog zu Beispiel 1 verarbeitet. Die
 Temperatur der 5 Schüsse betrug 100, 100, 110, 120, 130°C. Düse: 150°C.

25

Beispiel 11

50 Teile Polyhydroxyethylmethacrylat vom K-Wert 30 und 50 Teile
 Theophyllin wurden analog Beispiel 1 verarbeitet. Temperatur der Schüsse:
 30 120, 130, 150, 160, 160°C. Düse: 170°C.

Beispiel 12 bis 14

36 Teile eines Copolymerisates aus 60 Gew.% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.%
 35 Vinylacetat vom K-Wert 30, 4 Teile Stearylalkohol, 40 Teile Theophyllin
 und 20 Teile

Beispiel 12) Stärke

Beispiel 13) Lactose

Beispiel 14) Saccharose

40 wurden in einem 6-schüssigen Doppelschneckenextruder gemischt und analog
 Beispiel 1 zu Tabletten verformt. Die Temperatur der Schüsse betrug 90,
 100, 110, 120, 120, 130°C, die der Düse 135°C.

Beispiele 15 bis 17

50 Teile des Copolymerisates der Beispiele 12 bis 14 und 50 Teile Verapamil wurden gemäß den Beispielen 12 bis 14 zu Tabletten geformt.

5

Analog den obigen Beispielen wurden die folgenden durchgeführt. Die Bedingungen der Verarbeitung sowie die Freisetzungsgeschwindigkeiten beim half-change-Test (vgl. R. Voigt, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, 5. Aufl., Verl. Chemie, Weinheim; Deerfield Beach, Florida;

10 Basel, 1984, S. 627, in Verbindung mit der Paddle-Methode nach USP 21) sind tabellarisch erfaßt.

15**20****25****30****35****40**

Tabelle

Beisp. Nr.	Wirkstoff	Polymer	Hilfs- stoff	Gew.-Verhältnis Wirkst./Polymer/ Hilfsstoff	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Düse	Freisetzungs- geschwindig- keit
18	Pseudoephedrin 47,5	A	./.	50/50/0	60	80	100	120	120	120	120	100 Z in 1 h
	Diphenhydramin 2,5											
19	Propafenon	A	Stärke	40/40/20	60	70	90	110	110	110	110	100 Z in 1 h
20	Propafenon	A	StA	60/35/5	80	90	100	120	140	140	140	100 Z in 2 h
21	Propafenon	A	StA	60/30/10	80	90	100	120	130	130	140	52 Z in 6 h
22	Propafenon	A	StS	60/35/5	70	90	100	110	115	115	115	42 Z in 6 h
23	Propafenon	B	StA	50/40/10	65	80	95	110	110	110	110	100 Z in 6 h
24	Propafenon	A	MgSt	60/35/5	60	70	80	80	95	100	100	95 Z in 6 h
25	Propafenon	A	MgSt	50/40/10	60	70	80	80	95	100	100	80 Z in 6 h
26	Anipamil	A	MgSt	50/40/10	30	30	40	40	60	60	60	100 Z in 2 h
27	Vitamin B1	B	./.	50/50/0	40	40	50	60	80	80	80	100 Z in 1 h
28	Nicotinsäure	A	./.	50/50/0	60	70	80	95	95	100	100	100 Z in 1 h
29	Biperiden	A	StA	50/45/5	80	90	100	120	120	130	135	100 Z in 4 h
30	Biperiden	A	./.	50/50/0	80	90	110	120	140	140	140	100 Z in 1 h
31	Canthaxantin	B	./.	50/50/0	30	30	40	40	60	60	60	100 Z in 1 h
32	Canthaxantin	A	./.	50/50/0	40	40	55	60	60	80	80	100 Z in 1 h



4

5

Tabelle - Forts.

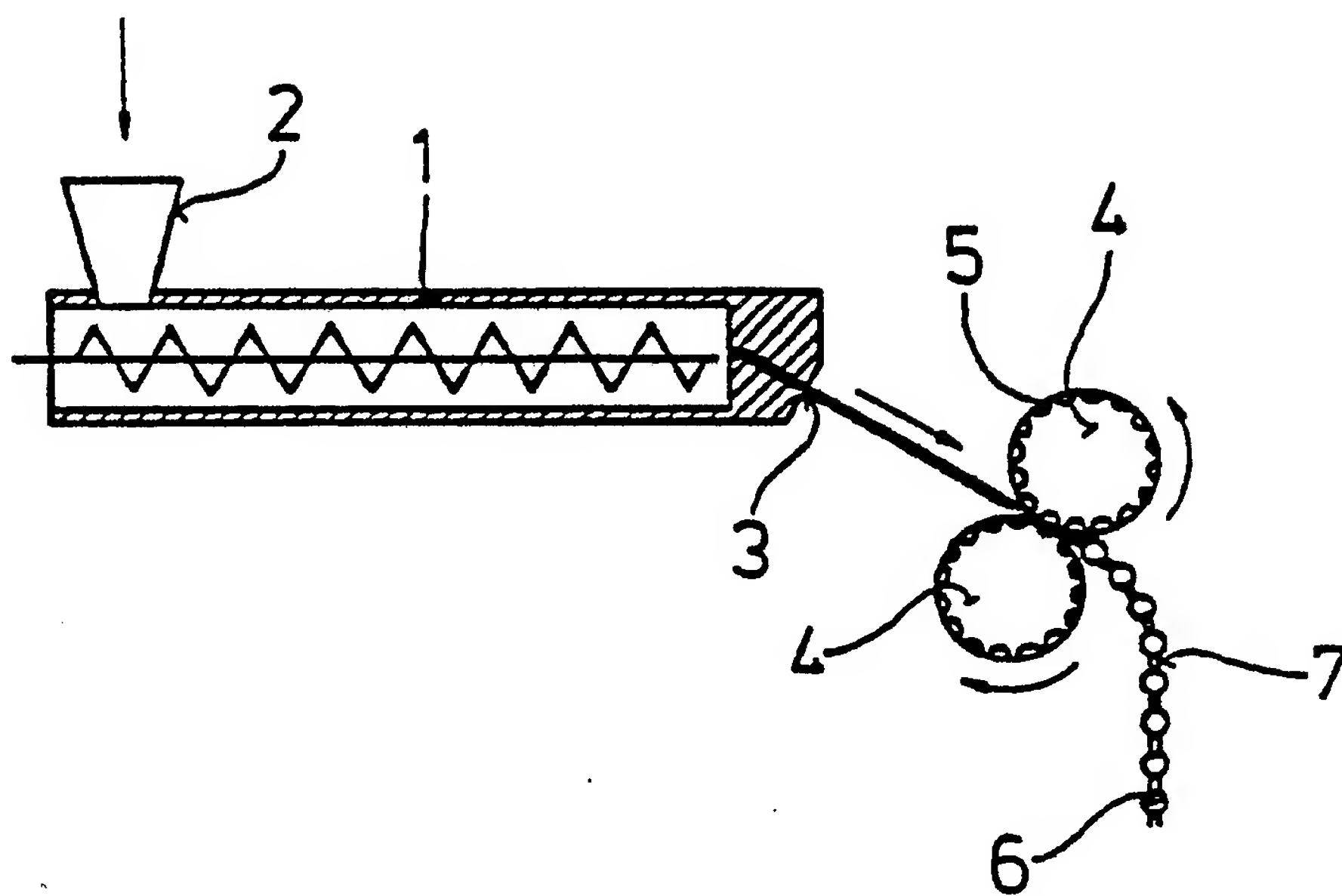
Beisp. Nr.	Wirkstoff	Polymer	Gew.-Verhältnis Wirkst./Polymer	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Düse
50	Benzocain	E	25/75	60	70	80	120	130	130	130
51	Benzocain	G	25/75	60	70	70	80	80	80	120
52	Benzocain	H	25/75	50	60	60	60	80	90	110
53	Benzocain	I	25/75	50	60	70	70	75	75	80

A = Copolymer aus 60 Gew. % NVP und 40 Gew. % Vinylacetat, K-Wert ca. 33
 B = PVP, K-Wert 12
 C = PVP, K-Wert 17
 D = Howiol® 30-92 (zu 92 % hydrol. Polyvinylalkohol)
 E = Howiol 4-80 (zu 80 % hydrol. Polyvinylalkohol)
 F = Copolymer aus NVP, Vinylacetat und Hydroxypropylacrylat im Gewichtsverhältnis 30/40/30;
 K-Wert ca. 18
 G = Celluloseacetat
 H = Celluloseacetat-phthalat
 I = Copolymer Vinylacetat/Crotonsäure; K-Wert ca. 30
 StA = Stearylalkohol
 StS = Stearinsäure
 MgSt = Magnesiumstearat

Patentansprüche

1. Kontinuierliches Verfahren zum Tablettieren von extrudierbaren pharmazeutischen Mischungen, dadurch gekennzeichnet, daß man die Mischung extrudiert und den noch verformbaren Strang zwischen zwei gegenläufig angetriebenen Walzen mit einander gegenüberliegenden Vertiefungen im Walzenmantel, deren Ausführung die Tablettenform bestimmt, verpreßt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man wirkstoffhaltige Polymerschmelzen extrudiert und verpreßt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man wirkstoffhaltige Schmelzen von N-Vinylpyrrolid-2-on-(NVP)-Polymerisaten extrudiert und verpreßt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man wirkstoffhaltige Schmelzen von N-Vinylpyrrolid-2-on-(NVP)-Polymerisaten extrudiert und verpreßt, wobei das NVP-Polymerisat entweder in einem organischen Lösungsmittel oder mit einem organischen Peroxid in Wasser hergestellt wurde.
5. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1, bestehend aus einem Mischextruder (1) mit einem oder mehreren Einfüllstutzen (2) und mit einer oder mehreren Strangdüsen (3) sowie zwei anschließend angeordneten gegenläufig angetriebenen Walzen (4) mit pro Düse auf jeder Walze einer in einer Ebene senkrecht zur Achse auf der Mantelfläche umlaufenden Reihe von einander gegenüberliegenden Vertiefungen (5), die an der Berührungslinie der Walzen paarweise die Tablettenform bilden.
6. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Walzen zwischen je zwei Vertiefungen einen offenen Verbindungskanal besitzen, so daß die entstehenden Tabletten (6) über Stege (7) miteinander verbunden sind.

Zeichn.



United States Patent [19]

Klimesch et al.

[11] Patent Number: 4,880,585

[45] Date of Patent: Nov. 14, 1989

[54] CONTINUOUS METHOD OF TABLETING

[75] Inventors: **Roger G. Klimesch,**
Alsbach/Haehnlein; **Gerhard**
Bleckmann, Lampertheim;
Karl-Peter Farwerck, Worms;
Hans-Helmut Goertz, Freinsheim;
Lothar Schlemmer, Maxdorf, all of
Fed. Rep. of Germany

[73] Assignee: **BASF Aktiengesellschaft,**
Ludwigshafen, Fed. Rep. of
Germany

[21] Appl. No.: 289,407

[22] Filed: Dec. 22, 1988

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of Ser. No. 34,939, Apr. 6, 1987, abandoned, which is a continuation-in-part of Ser. No. 923,870, Oct. 28, 1986, abandoned.

[30] Foreign Application Priority Data

Apr. 11, 1986 [DE] Fed. Rep. of Germany 3612211

[51] Int. Cl.⁴ A61K 9/20; B29C 43/02;
B29C 47/00

[52] U.S. Cl. 264/141; 264/151;
264/163; 264/167; 264/210.2; 264/297.5;
264/325; 264/331.19; 425/112; 425/115;
425/116; 425/121; 425/122; 425/327; 425/363;
424/486

[58] Field of Search 264/141, 151, 167, 210.2,
264/211.12, 280, 282, 297.5, 320, 325, 331 A;
425/112, 115, 116, 121, 122, 327, 363, 408;
424/486

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

99,083	1/1870	Hart	425/116 X
2,988,774	6/1961	Hely	264/151
3,755,527	8/1973	Keller et al.	264/141 X
3,758,679	9/1973	Seidler	264/141 X
3,843,299	10/1974	Bochanov et al.	425/363 X
3,859,407	1/1975	Blanding et al.	425/116 X
3,936,522	2/1976	Franz	264/141
4,028,024	6/1977	Moreland	425/327 X
4,130,521	12/1978	Katsumoto	264/142 X
4,191,723	3/1980	Vargiu et al.	264/151 X
4,256,448	3/1981	Carle	425/192 R X
4,340,557	7/1982	Gross	264/163 X
4,411,611	10/1983	Ohtawa et al.	425/237
4,451,260	5/1984	Mitra	604/890
4,520,179	5/1985	Barabas et al.	526/212
4,520,180	5/1985	Barabas et al.	526/212
4,569,837	2/1986	Suzuki et al.	514/781
4,801,460	1/1989	Goertz et al.	424/465

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

1766546	9/1971	Fed. Rep. of Germany .
537444	5/1922	France .

Primary Examiner—Jeffery Thurlow

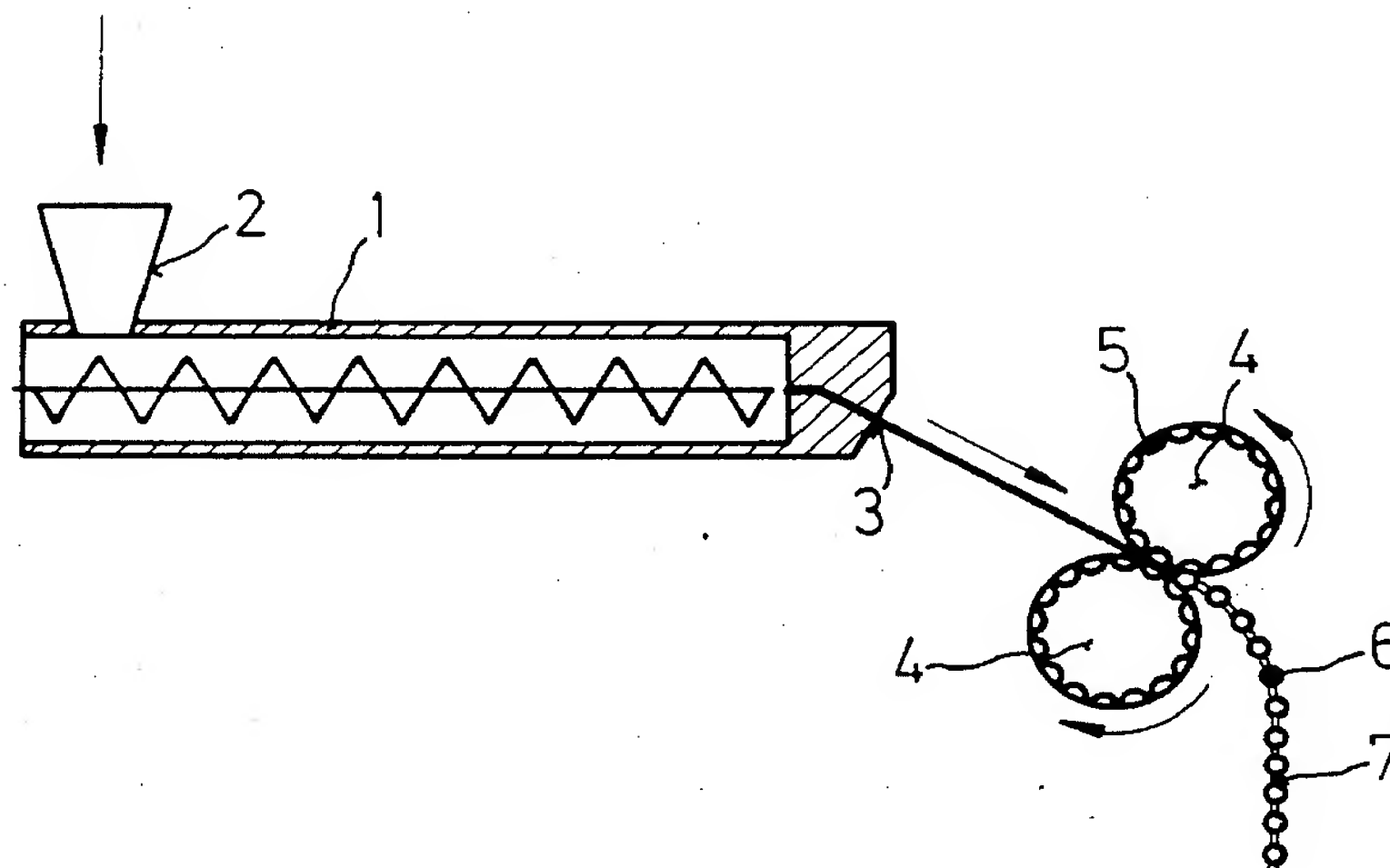
Assistant Examiner—Leo B. Tentoni

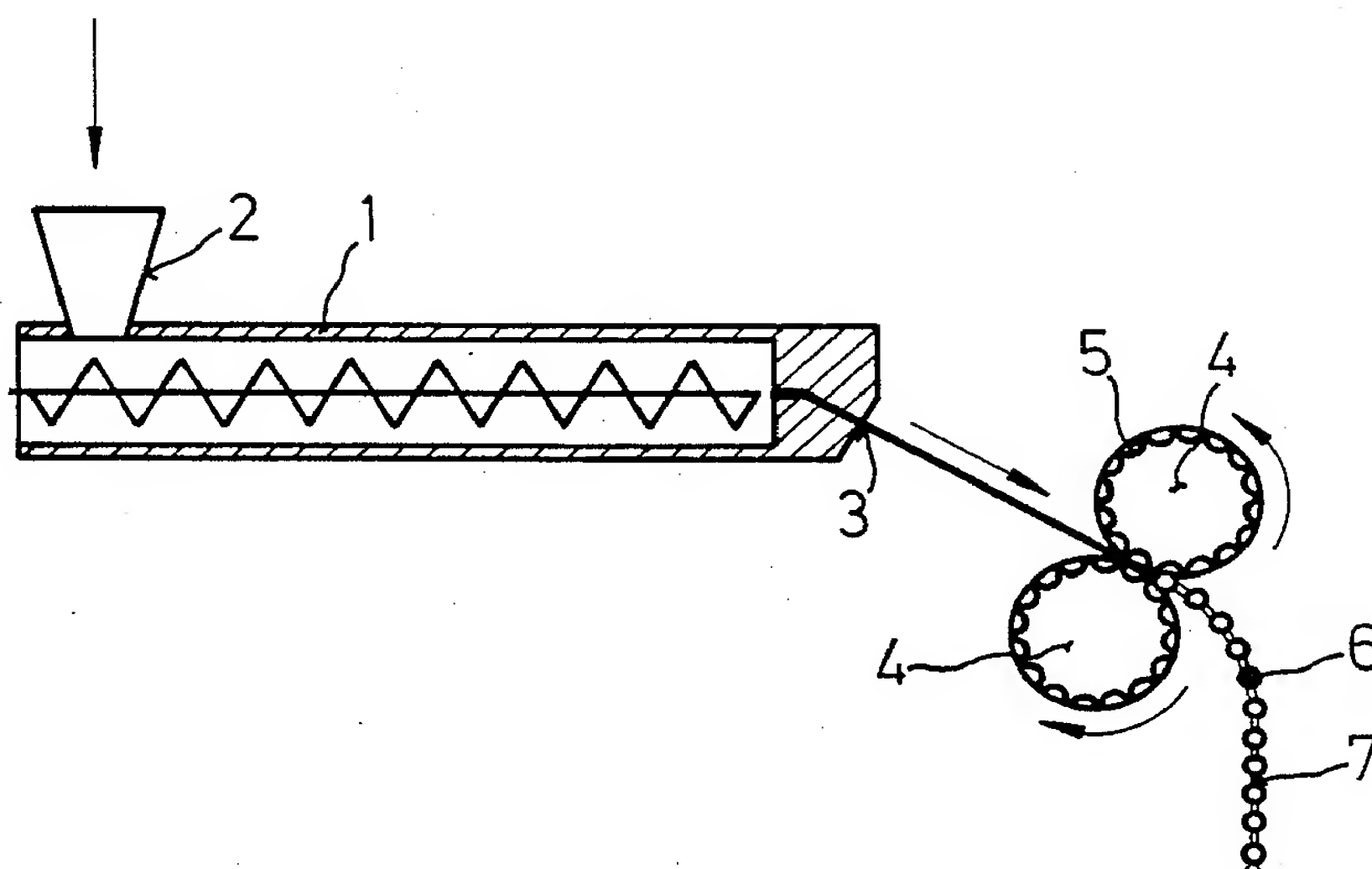
Attorney, Agent, or Firm—Keil & Weinkauff

[57] ABSTRACT

Extrudable pharmaceutical mixtures are tableted by a continuous method in which the mixture is extruded and the still deformable extrudate is pressed between two rollers which are driven in opposite directions and possess depressions opposite one another in the roller shell, the form of these depressions determining the tablet shape.

3 Claims, 1 Drawing Sheet





CONTINUOUS METHOD OF TABLETING

This application is a continuation application Ser. No. 034,939 filed Apr. 6, 1987, now abandoned, which is a continuation-in-part of application Ser. No. 923,870, filed Oct. 28, 1986, now abandoned.

BACKGROUND AND OBJECTS OF THE INVENTION

The present invention relates to a simple, continuous method for the preparation of tablets.

The conventional tableting presses operate on the basis of a cycle, using punches and dies. The process requires thoroughly premixed tableting materials and overall is therefore an expensive multistage process.

It is an object of the present invention to provide a simple, continuous method of tableting. We have found that this object is achieved by a continuous method for tableting extrudable pharmaceutical mixtures, wherein the mixture is extruded and the still deformable extrudate is pressed between two rollers which are driven in opposite directions and possess depressions opposite one another in the roller shell, the form of these depressions determining the tablet shape. If hemispherical tablets or other tablets which are flat on one side are to be prepared, one roller shell is left smooth.

Although there may be cases in which premixing is advantageous, so that a simple extruder is adequate, it is as a rule substantially more advantageous if the extruder, in the conventional manner, is in the form of a single-screw or multi-screw mixing extruder, thus making premixing unnecessary.

DESCRIPTION OF THE DRAWING

The drawing is a schematic, cross-sectional view of apparatus that can be used in carrying out the invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The mixing extruder (1) may possess a plurality of feed orifices (2), if necessary for feeding solid and liquid components of the mixture separately, and a pipe connection for introduction of an inert gas (as a rule nitrogen) and/or devolatilization. In order to increase the throughput, the extruder may have more than one die (3).

To ensure reliable transportation of the extrudate and to prevent it from breaking off downstream of the die, it is advantageous to carry out extrusion obliquely in a downward direction. The most advantageous angle in each case depends on the product properties and the procedure (eg. extrusion temperature and extrusion velocity).

The shaping procedure is carried out directly after the extrusion process. The still plastic extrudate is fed through a pair of rollers (4), if necessary with the aid of a suitable guide channel, the shells of the two rollers possessing depressions (5) which are located opposite one another and, in pairs, generate the tablet shape at the line of contact.

In a preferred embodiment, particularly for tacky materials which adhere to a greater or lesser extent to the mold wall (depressions 5), the depressions are connected to one another by an open channel, so that the shaped tablets (6) remain connected to one another via a short web (nominal breaking point, 7). Depending on the flexibility of the material, this procedure gives struc-

tures which are rigid or in the form of a string of pearls and contain a plurality of tablets.

The structures resembling a string of pearls can be rolled up, and packaged in an economical manner with the aid of relatively simple machines. The rigid structures can be broken up to give a desired length or into individual tablets.

If the adhesion of the resulting tablets to the mold walls (the depressions in the roller shells) is sufficiently low that even individual tablets (not connected via webs) do not remain adhering but fall freely out of the depressions, the stated connecting webs can be dispensed with. In this case, elongated depressions (for oblong tablets or suppositories) are advantageously arranged parallel to the longitudinal axis of the roller.

In general, natural air cooling is sufficient for the rollers. In special cases, it may be advantageous to cool them additionally or to heat them. For such cases, the rollers should advantageously be heatable, ie. possess one of the conventional constructions for passing through a liquid cooling or heating medium.

If the extruder has more than one die, each die is of course associated with a number of shape-imparting depressions (5) which run around each roller circumference in a plane at right angles to the axis.

The novel method is the first continuous method for tableting pharmaceutical mixtures. It is not only simpler, more effective and hence more economical than the conventional preparation by means of the conventional tableting presses but also has other important advantages:

1. more latitude in designing the tablet shape (eg. spherical)

2. tacky and/or highly viscous material which can be processed on a conventional tableting press only with great difficulty, if at all, can be processed because the weight of the connected tablets is capable of overcoming the adhesive force between the tablet and the mold half.

Extrudable pharmaceutical mixtures are mixtures of one or more pharmaceutical active compounds with one or more auxiliaries conventionally used for the preparation of pharmaceutical tablets; by conversion to a paste with, for example, water at elevated temperatures (not less than 70° C.) or by melting or softening of one or more components, the said mixtures become extrudable. The mixtures in question are, in particular, those which contain pharmacologically acceptable polymers (the glass transition temperature of the mixture being below the decomposition temperature of all components of the mixture), eg. polyvinylpyrrolidone (PVP), copolymers of N-vinylpyrrolid-2-one (NVP) and vinyl acetate, copolymers of vinyl acetate and crotonic acid, partially hydrolyzed polyvinyl acetate, polyvinyl alcohol, ethylene/vinyl acetate copolymers, polyhydroxyethyl methacrylate, copolymers of methyl methacrylate and acrylic acid, cellulose esters, cellulose ethers, polyethylene glycol or polyethylene. The K values (according to H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), 58-64 and 71 and 74) of the polymers are from 10 to 100, preferably from 12 to 70, in particular from 12 to 35, and for PVP preferably from 12 to 35, in particular from 12 to 17.

In the total mixture of all components, the polymeric binder should soften or melt at from 50° to 180° C., preferably from 60° to 130° C., so that the material is extrudable. The glass transition temperature of the mixture must in any case therefore be less than 180° C.,

preferably less than 130° C. If necessary, it is reduced by means of conventional pharmacologically acceptable plasticizers, such as long-chain alcohols, ethylene glycol, propylene glycol, trimethylolpropane, triethylene glycol, butanediols, pentanols, hexanols, polyethylene glycols, silicones, aromatic carboxylates (eg. dialkyl phthalates, trimellitates, benzoates or terephthalates), aliphatic dicarboxylates (eg. dialkyl adipates, sebacates, azelates, citrates and tartrates) or fatty acid esters.

NVP polymers which, in the mixture with the active compound and, where appropriate, conventional pharmaceutical auxiliaries, with or preferably without added plasticizers, melt or soften in the desired temperature range are preferred. Melting or softening below a certain temperature may be necessary in view of possible thermal and/or oxidative damage not only to the active compound but also to the NVP polymer. This may cause yellowing during extrusion, which is the reason why NVP polymers have not usually been extruded to date. However, there is little danger at extrusion temperatures below 180° C., especially below 130° C., if the polymer has been prepared not in aqueous solution using hydrogen peroxide as an initiator, but in an organic solvent, or in water using an organic peroxide as an initiator, for example by the process according to German Patent Application P No. 36 42 633.4 or that described in U.S. Pat. Nos. 4,520,179 and 4,520,180.

If the K value is greater than 17, in particular greater than 30 or even 40 (up to a maximum of 70), and no strong plasticizer has been added, the only suitable NVP polymers are those having a glass transition temperature T_g of less than 120° C., preferably less than 100° C., or the NVP polymer (including homopolymers) must not have been prepared in water using H₂O₂ as an initiator. This would in fact give rise to terminal groups in the polymer which lead to yellowing at elevated temperatures.

Depending on the intended use, the NVP polymer can be rendered, via the type and amount of comonomers, sufficiently strongly or weakly hydrophilic that the tablets prepared from the said polymer dissolve in the mouth (buccal tablets), in the stomach or not until they reach the intestine (rapidly or gradually) or swell so that they release the active compound. They are sufficiently swellable when they absorb more than 10% by weight of water when stored at 90% relative humidity. If it is desirable for carboxyl-containing binders to release the active compound only in the alkaline medium of the intestine, the above water absorption applies only to the neutralized form (salt form) of the polymer (in which some or all of the protons of the carboxyl groups are replaced with ammonium, sodium or potassium ions).

Suitable comonomers for NVP are unsaturated carboxylic acids, eg. methacrylic acid, crotonic acid, maleic acid or itaconic acid, their esters with alcohols of 1 to 12, preferably 1 to 8, carbon atoms, hydroxyethyl and hydroxypropyl acrylate and methacrylate, (meth)acrylamide, the anhydrides and half esters of maleic acid and itaconic acid (the half esters preferably not being formed until polymerization is complete), N-vinylcaprolactam and vinyl propionate. Preferred comonomers are acrylic acid and in particular vinyl acetate. NVP homopolymers or NVP polymers which contain vinyl acetate as the sole comonomer are therefore preferred. Vinyl acetate and vinyl propionate may be completely or partly hydrolyzed after the polymerization.

Conventional pharmaceutical auxiliaries, which may be present in a total amount of up to 100% by weight, based on the polymer, are, for example, extenders, such as silicates or siliceous earth, stearic acid or its salts with, for example, magnesium or calcium, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, talc, sucrose, lactose, cereal starch or corn starch, potato flour or polyvinyl alcohol, wetting agents, preservatives, disintegrating agents, adsorbents, dyes and flavorings (cf. for example H. Sucker et al., *Pharmazeutische Technologie*, Thieme Verlag, Stuttgart 1978).

If desired, the tablet prepared according to the invention may also be provided with conventional coating to improve the appearance and/or the taste (coated tablet) or additionally to delay the release of active compound. In the case of oral tablets with sustained release of the active compound, it may be advantageous to produce the tablet, by a conventional technique, in a closed-cell porous form, so that it floats in the stomach and thus remains there longer. The novel process can also be used to produce very small tablets, which are advantageously introduced into capsules in place of conventional granules. For the purposes of the present invention, the term tablet is not restricted to a certain shape or to peroral administration. Instead, it also includes suppositories for rectal administration (which do not melt at body temperature).

For the purposes of the present invention, pharmaceutical active compounds are all substances which have a pharmaceutical effect and a very low level of side effects, provided that they do not decompose under the processing conditions. The amount of active compound per dosage unit and the concentration can vary within wide limits, depending on the activity and rate of release. The only condition is that they are sufficient to achieve the desired effect. For example, the concentration of active compound can be from 0.1 to 95, preferably from 20 to 80, in particular from 30 to 70, % by weight. Combinations of active compounds may also be used. For the purposes of the present invention, active compounds include vitamins.

In the Examples which follow, parts and percentages are by weight.

EXAMPLE 1

45 parts of a copolymer obtained from 60% by weight of N-vinylpyrrolidone and 40% by weight of vinyl acetate and having a K value of 30, 5 parts of stearyl alcohol and 50 parts of theophyllin were mixed in a twin-screw extruder and extruded. The temperatures of the six shots at the extruder barrel were 30°, 60°, 60°, 60°, 60° and 60° C.; the die was heated to 100° C. The extrudate obtained was pressed directly to oblong tablets, using the apparatus described above. The resulting rigid tablet strands broke up very readily into the individual tablets. The tablets thus obtained were stable to mechanical influences and showed no abrasion during transportation and packaging.

EXAMPLE 2

50 parts of the copolymer of Example 1 and 50 parts of theophyllin were mixed in a twin-screw extruder and extruded. In contrast to Example 1, the temperatures of the shots were brought to 30°, 60°, 60°, 60°, 90° and 120° C. The die was likewise at 120° C. The extrudate obtained was pressed to give oblong tablets similarly to Example 1, using the apparatus described above. These tablets were also stable to mechanical influences.

EXAMPLE 3

47.5 parts of a copolymer obtained from 60% by weight of N-vinylpyrrolidone and 40% by weight of vinyl acetate and having a K value of 30, 2.5 parts of crosslinked PVP, as a tablet disintegrator, and 50 parts of theophyllin were mixed in a twin-screw extruder and extruded. The five shots were each at 120° C., and the die was at 130° C. The still plastic extrudate was pressed to give oblong tablets, as described in Example 1. The tablets were stable to mechanical influences.

EXAMPLE 4

50 parts of a copolymer obtained from 30% by weight of N-vinylpyrrolidone and 70% by weight of vinyl acetate and having a K value of 52 and 50 parts of theophyllin were mixed in a twin-screw extruder and extruded. The five shots were at 30°, 60°, 100°, 100° and 120° C. The die was likewise heated to 120° C. The still plastic extrudate was pressed to give mechanically stable oblong tablets, as described in Example 1.

EXAMPLES 5 TO 8

A mixture of 50% by weight of N-vinylpyrrolidone homopolymer (PVP) having the K value stated in each case in the Table and 50% by weight of theophyllin was melted in a single-screw extruder at the particular temperature stated in the Table, extruded, and shaped into tablets as described in Example 1.

Example	K value	T [°C.]					Die
		1	2	3	4	5	
		Shot					
5	12	115	125	135	135	135	145
6	17	125	125	135	145	145	155
7	25	145	155	165	175	175	175
8	30	150	160	160	170	180	180
8a	60	150	160	160	170	180	180

EXAMPLE 9

40 parts of a copolymer obtained from 60% by weight of N-vinylpyrrolidone and 40% by weight of vinyl acetate and having a K value of 30, 10 parts of

polyhydroxyethyl methacrylate and 50 parts of theophyllin were processed to mechanically stable tablets by a method similar to that described in Example 1. The temperatures of the shots were 70°, 80°, 80°, 80° and 80° C., and the temperature of the die was 90° C.

EXAMPLE 10

50 parts of a commercial polyvinyl acetate having a degree of hydrolysis of 80% and 50 parts of theophyllin were processed by a method similar to that described in Example 1. The temperatures of the five shots were 100°, 100°, 110°, 120° and 130° C., and the temperature of the die was 150° C.

EXAMPLE 11

50 parts of polyhydroxyethyl methacrylate having a K value of 30 to 50 parts of theophyllin were processed by a method similar to that described in Example 1. The temperatures of the shots were 120°, 130°, 150°, 160° and 160° C., and the temperature of the die was 170° C.

EXAMPLES 12 TO 14

36 parts of a copolymer obtained from 60% by weight of N-vinylpyrrolidone and 40% by weight of vinyl acetate and having a K value of 30, 4 parts of stearyl alcohol, 40 parts of theophyllin and 20 parts of starch (Example 12), lactose (Example 13) or sucrose (Example 14) were mixed in a 6-shot twin-screw extruder and shaped into tablets by a method similar to that described in Example 1. The temperatures of the shots were 90°, 100°, 110°, 120°, 120° and 130° C., and the temperature of the die was 135° C.

EXAMPLES 15 TO 17

50 parts of the copolymer of Examples 12 to 14 and 50 parts of verapamil were shaped into tablets as described in Examples 12 to 14.

The following Examples were carried out similarly to the above Examples. The processing conditions and the release rates in the half-change test (cf. R. Voigt, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, 5th edition, Verl. Chemie, Weinheim; Deerfield Beach, Fla.; Basle, 1984, page 627, in conjunction with the paddle method according to USP 21) are shown in the Table.

TABLE

Example No.	Active compound	Polymer	Auxiliary	Weight ratio active compound/ polymer/auxiliary	T [°C.]						Die	Release rate
					T1	T2	T3	T4	T5	T6		
18	Pseudoephedrine 47.5 Diphenhydramine 2.5	A	./.	50/50/0	60	80	100	120	120	120	120	100% in 1 h
19	Propafenone	A	starch	40/40/20	60	70	90	110	110	110	110	100% in 1 h
20	Propafenone	A	StA	60/35/5	80	90	100	120	140	140	140	100% in 2 h
21	Propafenone	A	StA	60/30/10	80	90	100	120	130	130	140	52% in 6 h
22	Propafenone	A	StS	60/35/5	70	90	100	110	115	115	115	42% in 6 h
23	Propafenone	B	StA	50/40/10	65	80	95	110	110	110	110	100% in 6 h
24	Propafenone	A	MgSt	60/35/5	60	70	80	80	95	100	100	95% in 6 h
25	Propafenone	A	MgSt	50/40/10	60	70	80	80	95	100	100	80% in 6 h
26	Anipamil	A	MgSt	50/40/10	30	30	40	40	60	60	60	100% in 2 h
27	Vitamin B1	B	./.	50/50/0	40	40	50	60	80	80	80	100% in 1 h
28	Nicotinic acid	A	./.	50/50/0	60	70	80	95	95	100	100	100% in 1 h
29	Biperiden	A	StA	50/45/5	80	90	100	120	120	130	135	100% in 4 h
30	Biperiden	A	./.	50/50/0	80	90	110	120	140	140	140	100% in 1 h
31	Canthaxanthin	B	./.	50/50/0	30	30	40	40	60	60	60	100% in 1 h
32	Canthaxanthin	A	./.	50/50/0	40	40	55	60	60	80	80	100% in 1 h

Example No.	Active compound	Polymer	Weight ratio active compound/polymer	T [°C.]						Die	Release rate
				T1	T2	T3	T4	T5	T6		
33	Indomethacin	A	25/75	50	60	70	80	80	80	80	80
34	Indomethacin	B	25/75	60	80	100	120	120	120	120	120
35	Anipamil	A	25/75	30	30	40	50	50	60	60	60
36	Anipamil	B	25/75	30	30	40	50	50	60	60	60
37	Benzocaine	D	25/75	60	80	95	100	120	120	140	140

TABLE-continued

38	Benzocaine	D	25/75	60	80	95	100	120	130	140
39	Benzocaine	F	25/75	30	30	40	50	50	60	60
40	Benzocaine	B	25/75	60	80	100	120	120	120	120
41	5,5-Diphenhydramine	B	25/75	60	80	100	120	120	120	120
42	Paracetamide	B	25/75	60	80	100	120	120	120	120
43	Sulfathiazole	B	25/75	70	90	100	100	100	100	120
44	Sulfathiazole	E	25/75	70	90	100	100	100	110	120
45	Benzocaine	A	25/75	30	30	40	50	60	70	70
46	5,5-Diphenhydramine	A	25/75	60	80	100	120	120	120	130
47	Paracetamol	A	25/75	60	80	100	120	120	120	130
48	Sulfathiazole	A	50/50	70	90	100	100	100	100	130
49	Vitamin C	C	50/50	75	95	95	120	120	120	120
50	Benzocaine	E	25/75	60	70	80	120	130	130	130
51	Benzocaine	G	25/75	60	70	70	80	80	80	120
52	Benzocaine	H	25/75	50	60	60	60	80	90	110
53	Benzocaine	I	25/75	50	60	70	70	75	75	80

A = Copolymer of 60% by weight of NVP and 40% by weight of vinyl acetate, K value about 33

B = PVP, K value 12

C = PVP, K value 17

D = Mowiol ® 30-92 (92% hydrolyzed polyvinyl alcohol)

E = Mowiol 4-80 (80% hydrolyzed polyvinyl alcohol)

F = Copolymer of NVP, vinyl acetate and hydroxypropyl acrylate in a weight ratio of 30/40/30; K value about 18

G = Cellulose acetate

H = Cellulose acetate phthalate

I = Vinyl acetate/crotonic acid copolymer; K value about 30

StA = Stearyl alcohol

StS = Stearic acid

MgSt = Magnesium stearate

We claim:

1. A continuous method for producing separate tablets of an extrudable pharmaceutical mixture which comprises:

mixing a pharmaceutically active compound and an N-vinylpyrrolid-2-one (NVP) polymer containing 30 to 100% by weight NVP in an extruder to form a melt, said polymer having a K value of from 10 to 100, said mixture having a glass transition point of less than 180° C.;

extruding the melt and pressing the still deformable extrudate between the surfaces of two rollers driven in opposite directions, the surfaces of said

rollers having opposed depressions, whereby, separate tablets having the shape of the opposed depressions are formed.

2. The method of claim 1, wherein an active compound-containing melt of an N-vinylpyrrolid-2-one (NVP) polymer is extruded and pressed, the NVP polymer being prepared either in an organic solvent or using an organic peroxide in water.

3. The method of claim 1, wherein the K value of the polymer is from 12 to 35 and the mixture has a softening or melting point of from 60° to 130° C. and a glass transition point of less than 130° C.

* * * * *

40

45

50

55

60

65